

Paroxysmale
nächtliche Hæmoglobinurie

Martin Levine

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Seitz

PAROXYSMALE NÄCHTLICHE HAEMOGLOBINURIE

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität
zu München

vorgelegt von
Martin Levine
aus
New York U.S.A.

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der
Universität München

Referent: Professor Dr.med. W. S e i t z

Dekan: Professor Dr.med. K o i l e

Tag der mündlichen Prüfung: 11. Dezember 1958

In Dankbarkeit
meinen lieben Eltern
und meinem Bruder Malcolm



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

Seite:

1. Einleitung	1
2. Aetiologie	2
3. Klinisches Bild (betroffener Personenkreis)	3
4. Symptome	4
5. Laborbefunde	6
6. Diagnostische Tests	9
7. Pathologisch-physiologische Grundlagen (Pathologisch-anatomische Befunde)	12
8. Der Hämolyse-Mechanismus bei P N H	15
9. Differentialdiagnose der Hämoglobinurien	18
10. Therapie	21
11. Diskussion	26
12. Zusammenfassung	31
13. Literaturverzeichnis	32

E I N L E I T U N G

1911 wiesen MARCHIAFAVA und NAZARI auf den Symptomenkomplex hämolytische Anämie, paroxysmale, vorwiegend nachts auftretende Hämoglobinurie bei ständiger Hämosiderinurie und Reticulocytose hin. Unabhängig davon beschrieb ENNEKING 1928 ebenfalls eine Hämoglobinurie, die in keiner Beziehung zu den bisher bekannten Krankheitsformen stand. MICHELI beobachtete als erster bei Versuchen in vitro die Intensivierung der hämolytischen Reaktion bei PNH durch Steigerung der Temperatur. BUELL und METTIER konnten als erste zeigen, daß die Ursache der chronischen hämolytischen Anämie bei PNH einem Defekt der roten Blutzellen zuzuschreiben ist, die dadurch gegenüber einem normalerweise im Plasma vorkommenden Lysinsystem ungewöhnlich empfindlich sind.

Die sogenannte paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie (PNH) dürfte wohl häufiger vorkommen als allgemein angenommen wird. Sie wird oft übersehen und läuft unter der Diagnose aplastische oder therapieresistente Anämie. Es handelt sich um eine wechselnd stark ausgeprägte Anämie bei einem auffallenden Unterschied zwischen den im Schlaf- und Wachzustand produzierten Urin. Der Morgenurin ist infolge von Hämoglobinausscheidung während der Nacht dunkelbraun bis fast schwarz, am Tage wird hell gefärbter, hämoglobinfreier Urin ausgeschieden. Die nächtliche Hämolyse scheint durch die erhöhte CO_2 -Spannung im Blut während des Schlafes begünstigt zu werden.

A E T I O L O G I E

Die Ursache der PNH ist unbekannt. Familiäres Vorkommen oder Erbllichkeit ist bisher in keinem Fall beobachtet worden. Die Morbidität an PNH ist ca. 2 Fälle pro Million (CROSBY). DAMESHEK konnte eineiige Zwillinge beobachten, von denen eine Schwester PNH bekam, die andere gesund blieb. Es wird das Vorliegen einer konstitutionellen Prädisposition für PNH angenommen. Sämtliche 15 Fälle von PNH-Patienten, die CROSBY beobachten konnte, gehörten in anthropologischer Sicht dem sog. "hypermorphen" Typ an (lange Beine im Verhältnis zur Größe, knochige schlanke Arme und Beine, schlanker Körper, schmale Nase, Schultern, Thorax und Hüften). Die Körperbehaarung bei den Männern mit PNH zeigt oft einen weiblichen Verteilungstyp.

Die betroffenen Patienten gehören den verschiedensten Berufen an, wie z.B. Briefträger, Bauer, Hausfrau, Sekretärin (ETIENNE-MARTIN, CECCHI und CONESTABILE, CROSBY und DAMESHEK, FUDENBERG et al., PETERSEN).

Eine Einseitigkeit in der Ernährung konnte nicht als Ursache der PNH ermittelt werden, ebenso keine endokrine Dysfunktion. Diabetes, Myxoedem und Hyperthyreose kommen zwar bei PNH vor, sind jedoch unabhängig davon. Eine neoplastische Erkrankung des Retikulo-endothelialen Systems kann ausgeschlossen werden, da Patienten bis zu 35 Jahre überlebt haben (ROSENTHAL).

Auch Infektionskrankheiten als Ursache der PNH konnten nicht gefunden werden. Gelegentlich scheint jedoch eine Infektionskrankheit der auslösende Faktor bei PNH zu sein. So berichten z.B. KALANT und CYR über den Beginn der PNH mit akuter bakterieller Pneumonie. 10 % der PNH-Patienten weisen in der Anamnese Malaria auf. DAUSSET et al. stellen zur Diskussion, daß PNH einer Änderung im Ansprechen der Immunitätslage auf eine Viren- oder Plasmodieninfektion darstellen könnte.

ETIENNE-MARTIN et al. sind der Meinung, daß der Erythrocytendefekt das Ergebnis eines anaphylaktischen Vorganges ist.

K L I N I S C H E S B I L D

Betroffener Personenkreis

Nach FUDENBERG et al. liegt der Beginn der Erkrankung bei PNH in der dritten Dekade des Lebens. PNH ist jedoch auch schon bei Kindern unter fünf Jahren beobachtet worden (MARKS; PIERCE et al.), es wurde sogar ein Fall bei einem Kind vor der Vollendung des ersten Lebensjahres beschrieben (CROSBY). Geschlecht und Rasse scheinen bei den befallenen Personen keine Rolle zu spielen. Die Krankheit wurde bei den Bewohnern fast ganz Europas und Amerikas sowie bei Chinesen, Indern, Ägyptern, Juden, Kaukasiern und Negern gesehen (CROSBY). WINTROBE et al. konnten PNH bei einem 72-jährigen Mann beobachten, jedoch scheint nach CROSBY das zweite und dritte Lebensjahrzehnt bevorzugt zu sein. Männer und Frauen sind zu gleichen Anteilen betroffen.

SYMPTOME

Paroxysmale Hämoglobinurie ist ein Symptom, das bei den verschiedensten Erkrankungen auftreten kann. Beim Krankheitsbild der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie handelt es sich um eine chronische hämolytische Anämie, bei der anfallsweise nächtliche Hämoglobinurie auftreten kann. Klinisch findet sich neben der wechselnd stark ausgeprägten Anämie der auffallende Unterschied zwischen Tag- und Nachturin. Der Morgenurin ist, besonders während eines akuten hämolytischen Schubes, dunkelbraun bis fast schwarz, dagegen wird am Tage ein hämoglobinfreier hell gefärbter Urin ausgeschieden. Andererseits kann auch bei hämatologisch eindeutigen Fällen von PNH die Hämoglobinurie völlig fehlen (HICKEY and MALLEY; HEILMEYER und WENGLER); es pflegt dann jedoch meist eine konstante Hämosiderinurie vorzuliegen. Oft tritt die nächtliche Hämoglobinurie erst nach jahrelang bestehender Anämie auf. Der Patient fühlt sich müde und schlapp, und es wird oft jahrelang eine Leber- und Vitamin B₁₂-Therapie durchgeführt, bevor die richtige Diagnose gestellt werden kann. Weitere unspezifische Frühsymptome sind Bauchkrämpfe und Myalgien. ETIENNE-MARTIN beschreibt bei seinem Patienten schmerzhaftes Erscheinungen nach Art von Myalgien in den unteren Gliedmaßen und in den Lenden, die gegen Morphinum resistent waren. Die Leibschmerzen können so stark sein, daß sie zu der Diagnose "akutes Abdomen" führen. Bei der Patientin FUDENBERG's bestanden starke Leibschmerzen von mehreren Tagen Dauer, die alle 14 Tage rezidierten. Wegen Versagens aller üblichen Therapie wurde dieser Fall als psychosomatisches Problem angesehen. KALANT und CYR berichten über einen Patienten mit schweren generalisierten Bauchkrämpfen und Rückenschmerzen, die chronisch rezidierten. Bei dem Patienten von CECCHI und CONESTABILE fanden sich chronisch rezidivierend heftige Schmerzen im rechten Unterbauch, die bereits Anlaß zu einer Appendektomie gegeben hatten. Doch dieses hervortretende Symptom ist nicht ausschlaggebend für die Diagnose, da auch nachgewiesene Fälle von PNH ohne Leibschmerzen beschrieben worden sind (NELSON).

Oft treten die ersten Anfälle von nächtlicher Hämoglobinurie erst dann auf, wenn sich die Patienten bereits wegen ihrer übrigen Beschwerden in stationärer Krankenhausbehandlung befinden (MARKS). In leichten Fällen tritt an Stelle der Hämoglobinurie nur eine Hyperchromurie auf. Die Anfälle von nächtlicher Hämoglobinurie, die anfangs nur schubweise auftreten, können in späteren Stadien täglich beobachtet werden. Bei Frauen wurde zyklisches Auftreten hämolytischer Krisen beobachtet und zwar jeweils einige Tage vor Beginn der Menses

DACIE; FISHER; HAMBURGER and BERNSTEIN). Eine Patientin HITZENBERGER's wurde durch Röntgenstrahlen kastriert, da bei jeder Menstruation Hämoglobinurie auftrat. Ihre Menses sistierten, aber die Anfälle von Hämoglobinurie traten weiter zu den Zeiten des früheren menstruellen Zyklus auf. CHAPIN publizierte einen Fall von PNH, bei dem bei einem Mann Schübe von Hämoglobinurie in monatlichen Intervallen auftraten.

Nach ADORF ist die verstärkte Hämolyse nicht an den Tag-Nacht-Rhythmus, sondern an den Wach-Schlaf-Zustand gebunden. Die Serum-Hämoglobinwerte des Patienten zeigten ein deutliches Maximum während des Schlafes am Tage.

Großenteils treten die hämolytischen Schübe ohne erkennbare äußere Ursache auf. Andererseits können physische und psychische Traumen Anfälle auslösen. Starke Müdigkeit und heftige Erregungen waren Ursache für hämolytische Reaktionen von mäßiger Schwere (CROSBY and BELL). Der erste Patient, der von MARCHIAFAVA und NAZARI beobachtet wurde, zeigte den ersten Schub von Hämoglobinurie nach einem Wutanfall. Die Patienten von NAZARI und SALAH hatten Krisen in Verbindung mit Angstgefühl vor Prüfungen in der Schule. ETIENNE-MARTIN et al. berichten über einen Fall, bei dem die Hämoglobinurie im Verlaufe einer Sinusitis auftritt. Eine weitere Patientin zeigt den ersten hämolytischen Schub während eines fieberhaften Infekts (ADORF). Eine 35-jährige Frau entwickelte während Schwangerschaft eine Hämoglobinurie, die post partum wieder verschwand. Erst zehn Jahre später trat das volle Bild der PNH auf (DOUGLAS and EATON).

Ein passagärer Ikterus kann in seltenen Fällen bei PNH auftreten. Auch eine Splenomegalie wird bei dem Krankheitsbild nur sehr selten gefunden (ETIENNE-MARTIN).

Fast stets weisen die PNH-Patienten außer der anfallsweisen Hämoglobinurie eine konstante Hämosiderinurie auf. HEILMEYER berichtet über eine "forme fruste" der PNH ohne Hämoglobinurie, bei der sogar die Hämosiderinurie fehlen kann. Andererseits geht nach KALANT and CYR die nächtliche Hämoglobinurie in späteren Stadien der Erkrankung oft in eine konstante Hämoglobinausscheidung über. NELSON and BRUCE teilen einen Fall von PNH mit, der im späteren Verlauf der Krankheit unter Nachlassen der verschiedenen Anzeichen des hämolytischen Prozesses in eine aplastische Anämie überging.

Die Prognose der PNH ist ungünstig. Da eine Heilung nicht möglich ist, führt die Anämie zu einem jahrelangen Siechtum.

Nach CROSBY and DAMESHEK ist die Todesursache bei PNH meist eine Thrombose.

LABORBEFUNDE

Bei PNH ist das Blutbild morphologisch ziemlich uncharakteristisch. Es werden gelegentlich etwas polychromatische Erythrocyten gefunden und das rote Blutbild weist eine mäßige Makrocytose auf. Nach ADORF wird mit Hilfe der Price-Jones-Kurve bei PNH ein mittlerer Erythrocytendurchmesser von 7,56 festgestellt. NELSON und BRUCE berichten über Makrocytose, Polychromasie und basophile Tüpfelung der Erythrocyten. HEILMEYER bezeichnet die Rechtsverschiebung der Price-Jones-Kurve verbunden mit starker Anisocytose als wesentliches hämatologisches Merkmal der Erkrankung. Mikro- und Sphärocyten liegen bei PNH nie vor. Über elektronenmikroskopisch feststellbare Veränderungen an den Erythrocyten soll später noch berichtet werden.

Die Anämie bei den PNH-Patienten ist meist ausgesprochen schwankend, der Färbeindex liegt um 1. Beispielsweise geben DAMESHEK und NEBER Erythrocytenwerte von 2,5 Millionen bei 7,8 g Hb. an, HOFFMANN und POWELL Erythrocytenwerte von 1,8 Millionen bei 5 g Hb., KALANT und CYR Erythrocytenwerte von 1,5 Millionen bei 5,6 g Hb. und einem Hämatokrit von 16 %.

Als weiteres Leitsymptom der PNH ist eine Erhöhung der Reticulocytenwerte anzusehen (im Durchschnitt zwischen 10 und 15 %). KALANT und CYR geben 22 % Reticulocyten, HOFFMANN und POWELL 14 % Reticulocyten an. LETMAN berichtet als einziger Autor über einen Fall von PNH mit einem variierenden Grad von Reticulocytopenie (Werte zwischen 0,8 und 6,2 %).

Bei PNH liegt meist eine Leukopenie bei einem normalen Differentialblutbild oder einer relativen Lymphocytose vor. LETMAN fand bei einer 24-jährigen Patientin 1 400 Leukocyten bei einem Differentialblutbild von 55 Segmentkernigen, 40 Lymphocyten und 5 Monocyten. DAUSSET et al. sahen ebenfalls zwei Fälle mit Leukocytenwerten unter 2 000 und einen mit Werten zwischen 3 000 und 4 000. Der Patient von HOFFMAN und POWELL zeigte 3 200 Leuko bei einem normalen Differentialblutbild. Weiterhin besteht bei PNH das Bild einer Thrombopenie variablen Grades. Beispielsweise werden Werte von 27 800 (LETMAN), 62 000 (KALANT und CYR) und 153 000 (HOFFMAN und POWELL) berichtet.

Eine Hämoglobinämie kann bei PNH konstant nachgewiesen werden; es werden Werte bis 280 mg% erreicht. Elektrophoretische Untersuchungen zeigten keine Abnormität des Hb. (DOUGLAS und EATON).

Die osmotische Resistenz der Erythrocyten ist bei PNH nicht verändert. Nach

MAIER zeigt jedoch die mechanische Inkubationsresistenz eine verstärkte Vulnerabilität der Erythrocyten.

Während des Schlafes ist der Serum-Hämoglobinspiegel höher als im Wachzustand (ADORF). Die Nierenschwelle für Hämoglobin scheint bei den PNH-Patienten niedriger zu liegen als beim Normalen.

Im Knochenmark ist die Erythropoese hochgradig vermehrt. Nach NUSSEY und DAWSON wird das Mark bei PNH hyperplastisch gefunden, selten hypoplastisch, je nach der Reaktionsfähigkeit des Körpers. FUDENBERG et al. fanden in Knochenmarksausstrichen ein erythroblastisches Mark und eine Vermehrung des gelagerten Eisens.

Nach DACIE sind bei nächtlicher Hämoglobinurie die Erythrocyten sehr empfindlich gegenüber Hämolyse durch Anti-A (oder auch Anti-B), werden jedoch nicht durch Anti-Rh hämolysiert. Nach HEGGLIN führt nur eine plötzliche Hämolyse zu Hämoglobinurie. Bei langsamer kontinuierlicher Hämolyse erfolgt Umbau des Hämoglobins in Gallenfarbstoffe, es kommt zum hämolytischen Ikterus. Freies Hämoglobin wird in der Leber, zum Teil auch in Milz und Knochenmark als Hämosiderin festgehalten bzw. zu Bilirubin weiterverarbeitet.

Zu den Leitsymptomen der PNH gehört die paroxysmale Hämoglobinurie sowie eine konstante Hämosiderinurie. Die Hämoglobinurie zeigt sich an positiver Benzidin-Reaktion im Urin ohne Erythrocyten im Sediment. Hämosiderin kann durch Färbung des Urinsedimentes mit Berliner Blau nachgewiesen werden, wobei blau-grün gefärbte Schollen sichtbar werden. Bei dem Fall von ETIENNE-MARTIN et al. belief sich die Menge des Urineisens im Durchschnitt auf 3,5 mg/Liter.

Anschließend seien noch folgende Daten über die Bestimmung der pH-Werte im Blute und Urin angegeben.

Elektrometrische Messung (genaueste Methode)

Prinzip: Vereinigt man eine Bezugsselektrode (= unveränderliches Potential, z.B. eine sog. gesättigte Kalomelektrode oder die Chinhydronelektrode) mit pH-abhängiger Meßelektrode (Platin-Wasserstoffelektrode, Chinhydronelektrode, Glaselektrode) zu einer zweipoligen Elektrodenkette, so muß die Spannung dieser Kette (Potentialdifferenz) je nach dem pH-Wert der zu messenden Lösung einen verschiedenen Wert aufweisen. So kann man auch umgekehrt aus der gemessenen Spannung der Kette den pH-Wert der Meßlösung berechnen, bzw. von einer Skaleneinteilung auf dem Meßgerät direkt ablesen.

Die elektrometrische Messung ist die genaueste Art der pH-Wert-Bestimmung und wird insbesondere dann vorzuziehen sein, wenn es sich um trübe und farbige Versuchslösungen handelt.

DIAGNOSTISCHE TESTS

Zur Erkennung und Differentialdiagnose der PNH werden in der Literatur einige mehr oder weniger spezifische Tests angegeben. Vielfach verwendet wird der "Wärme-Resistenz-Test" nach HEGGLIN und MAIER: Einige ccn Blut werden mit trocken, steriler Nadel entnommen und in einem Röhrchen im Brutschrank bei 37°C 6 - 24 Stunden erhitzt. Bereits nach 6 und noch eindrucksvoller nach 24 Stunden ist Hämoglobin aus den Erythrocyten in das Serum ausgetreten, das sich intensiv rot färbt. Die Wärmesensibilität der PNH-Erythrocyten *in vitro* wurde erstmals von MICHELI beobachtet. Der Test ist jedoch keinesfalls spezifisch, da auch bei Fällen von hämolytischer Anämie mit einem Hämolysinantikörper derselbe Effekt in schwächerem Ausmaß erzielt werden kann. Der Test zeigt also entweder das Vorliegen eines Auto-Hämolysins im Serum oder eine übermäßige Empfindlichkeit der Erythrocyten der Patienten seinem eigenen Serum gegenüber an.

Wesentlich umständlicher ist der Saure-Test nach HAM, der die zunehmende Hämolyse in saurem Milieu beweist. Die Erythrocyten der betreffenden Patienten werden in Lösungen verschiedener Wasserstoffionenkonzentration zwischen pH 6 und pH 8 ausgetestet. HIJMANS van den BERG hatte als erster auf die Möglichkeit dieses Säurefragilitäts-Testes hingewiesen. Nach HAM werden die Erythrocyten eines an PNH leidenden Patienten mit angesäuertem Serum zusammengebracht, das einen pH-Wert von ca. 6,6 aufweist. Zu diesem Zweck werden 1,9 ml Serum eines Gesunden mit 0,1 ml N/3-HCl zusammengegeben.

Der Wärmeresistenztest beruht letztlich auf demselben Mechanismus, da hier die Milchsäureproduktion ausreichend ist, um den für die Lyse der PNH-Erythrocyten günstigsten pH-Wert zu erreichen.

Die PNH-Erythrocyten werden nicht hämolysiert, wenn das verwendete Serum durch Erhitzen auf 56° inaktiviert worden ist. Auch Ansäuern oder Zugabe von Komple-
ment vermag die hämolytische Aktivität nicht wieder herzustellen.

Auch der Säure-Serum-Test ist unspezifischer Natur, er ist bei Vorliegen bestimmter Wärme- und Kältehämolysine sowie bei stärkerer Sphärocytose positiv.

Nach FUDENBERG et al. ist es möglich, beim PNH-Patienten selbst durch Zufuhr eines sauren Salzes (NH_4Cl) geringere hämolytische Krisen hervorzurufen.

4

Sogar die Gabe von 2 g Aspirin am Abend, das nur eine minimale Säuerung des

Blutes hervorruft, brachte gesteigerte Hämosiderinurie am nächsten Morgen.

ARNDAL erzeugte bei seiner Patientin eine hämolytische Krise dadurch, daß er sie ein Gasgemisch einatmen ließ, das 4 % CO_2 enthielt.

CROSBY beschrieb einen Test für PNH, der sich auf die Aktivierung des hämolytischen Faktors durch Thrombin im Serum gründet:

Das Patientenblut wird defibriniert, die Erythrocyten werden dreimal mit 0,9 % NaCl-Lösung gewaschen. Durch Zentrifugieren wird alles NaCl entfernt. Zwei ml normales Serum einer Person, deren Blutgruppe der PNH-Patientin entspricht und 0,1 ml N/3-HCl werden mit einer Pipette in einen Testtubus gebracht und mit 0,2 ml gewaschenen Erythrocyten gemischt.

Eine Menge von 50 Einheiten Thrombin wird in einen anderen Testtubus gegeben und mit einem ml der Zellsuspension aus dem ersten Tubus gemischt. Beide Tubi werden geschlossen und 15 Minuten bei 37°C bebrütet, dann zentrifugiert. Wenn die Erythrocyten von einem Patienten mit PNH stammen, tritt Hämolyse in beiden Tubi ein, am stärksten aber in dem Tubus, der Thrombin enthält.

Es seien einige weitere Tests erwähnt, die zur Abgrenzung ähnlicher Krankheiten mit Hämoglobinurie dienen. Klinisch kann der Rosenbachtest zur Diagnose der paroxysmalen Kältehämoglobinurie wertvoll sein:

Man erzeugt eine venöse Stauung der Arme durch Abbinden am Oberarm und läßt beide Arme 10 Minuten lang in Eiswasser eintauchen. Bei positivem Ausfall der Tests tritt unmittelbar nach Loslassen der Stauung eine Hämoglobinämie, seltener eine Hämoglobinurie auf.

Der DONATH-LANDSTEINER'sche Versuch beruht auf der Tatsache, daß bei der paroxysmalen Kältehämoglobinurie ein Hämolysin vorliegt, dessen Ambozeptor sich nur in Kälte an die Erythrocyten bindet.

Man verwendet Patienten-Serum aus anfallfreier Zeit, das man zusammen mit Eigenblutkörperchen oder gruppengleichen Fremderthrocyten 75 Minuten lang in Eiswasser unterkühlt. Dabei bindet sich der im Serum enthaltene Ambozeptor an die Erythrocyten. Bei anschließender Erwärmung auf 37°C für 45 Minuten tritt Hämoglobinurie auf. Für die Diagnose der hämolytischen Anämie durch Auto-Immunkörper ist der COOMBS-Test fast pathognomonisch. Das COOMBS-Serum wird aus Blut vom Kaninchen gewonnen, die mit Menschenserum sensibilisiert worden sind. Wenn die Rezeptoren der Erythrocyten mit blockierenden Antikörpern besetzt sind, tritt eine Reaktion mit dem Kaninchenserum im Sinne einer Agglutination ein. Meist reagieren die hämolytischen Anämien mit primärer Störung der Erythro-

cyten negativ, die erworbenen hämolytischen Anämien positiv.

In den meisten Fällen von paroxysmaler Kältehämoglobinurie ist die Wassermann'sche Reaktion positiv; HEILMEYER und WENGLER berichten über einen Fall von PNH mit positiver WaR. HEILMEYER und WENGLER sind der Meinung, daß der positive Ausfall der WaR in diesen Fällen unspezifischer Natur ist. Die Serumveränderungen bei den Erkrankungen dürften den positiven Ausfall der Komplementbindungsreaktion bewirkt haben.

PATHOLOGISCH-PHYSIOLOGISCHE GRUNDLAGEN

Pathologisch-anatomische Befunde

MUNARI und LEONARDI nahmen Untersuchungen der roten Blutzellen im Elektronenmikroskop bei MARCHIAFAVA-MICHELI'scher Krankheit vor. Das Stroma der Erythrocyten nach Hämolyse in bidestilliertem Wasser zeigte nach dem Bericht der Autoren keine Unterschiede im Vergleich zu normalen roten Blutkörperchen. Eine Anzahl von Zellen habe eine feine granuläre Struktur mit verstreuten groben Granula gezeigt, wie dies auch bei normalen roten Blutkörperchen der Fall sei. Auch DOUGLAS und EATON konnten keine elektronenmikroskopischen Veränderungen an PNH-Erythrocyten finden.

Im Gegensatz dazu beschreiben MATTHES et al. das fleckige Aussehen hämolysierter Erythrocyten eines Falles von PNH in elektronenmikroskopischen Präparaten. CECCHI und CONESTABILE untersuchten die Erythrocyten eines 32-jährigen PNH-Patienten im Elektronenmikroskop. Die Untersuchungen wurden während des Anfalls und während der Remission durchgeführt, die Zellen wurden jeweils mit denjenigen eines gesunden Mannes verglichen. Die Erythrocyten wurden in destilliertem Wasser hämolysiert und mit Osmiumtetroxyd fixiert. Die Zellen zeigten ein fleckiges und granuläres Bild, besonders während der hämolytischen Krise. Ähnliche Befunde berichteten BAUWSTEINER et al.: Nach ihren Befunden im Elektronenmikroskop wirkt das PNH-Zellen-Stroma stoppelig, als ob ein roher Niederschlag der Matrix stattgefunden habe. Normales Erythrocytenstroma hingegen ist glatt oder nur leicht granuliert. Die Autoren halten es für wahrscheinlich, daß diese sichtbare Abnormität des Stromas nur ein sekundäres Phänomen unter unphysiologischen Bedingungen ist. Sie vermuten den fundamentalen Defekt eher im Mangel eines Enzyms oder in einer abnormen Zusammensetzung des Stromas, die dann zu der pathologischen Präcipitation der Matrix in destilliertem Wasser führt.

Nach MARCHIAFAVA und nach ADORF liegt bei den PNH-Patienten pathologisch-anatomisch eine beträchtliche Hämosiderose der Nieren vor. Leber und Milz waren hingegen frei von diesen Ablagerungen, bei chemischen Analysen wurden hier sogar subnormale Eisenkonzentrationen festgestellt. Clearance-Untersuchungen gaben Hinweise auf eine Glomerulus- und Tubulusschädigung der Nieren, es besteht wohl meist eine hämorrhagische Nephrose. Oft liegt auch in der anhämoglobinurischen Phase eine Eiweißausscheidung im Urin vor. Der übermäßige Eisenver-

ELEKTRONENMIKROSKOPISCHE BILDER



Fig. 1 Elektronenmikroskopische Darstellung von Erythrocyten, die in osmisch gestilltem Wasser und Fixierung in Osmiumtetroxyd ($\times 10^4000$)

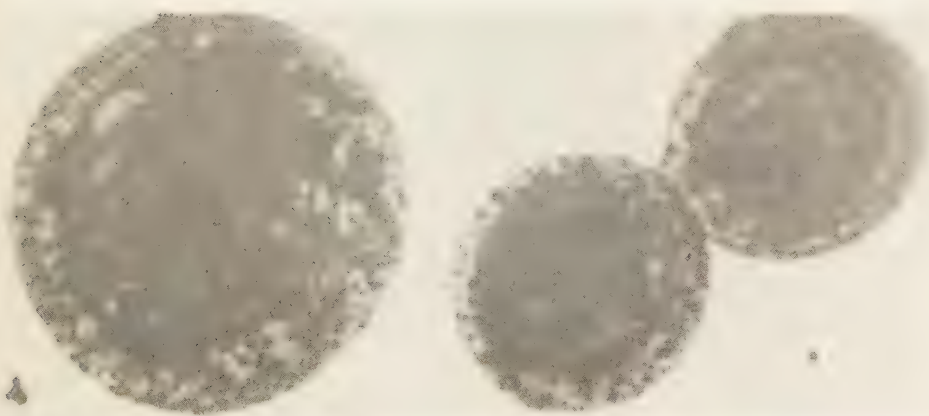
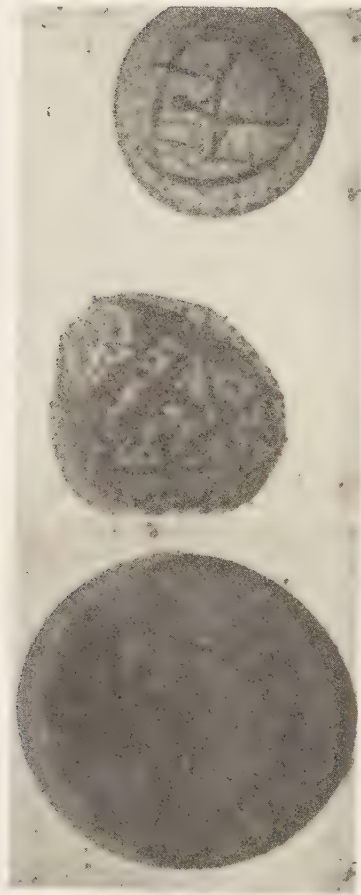


Fig. 2 Elektronenmikroskopische Darstellung von paroxysmal-nächtlicher Hämoglobinurie Erythrocyten während einer akuten hämolytischen Krise (a, $\times 8000$, r $\times 10000$)

a



b

Fig. 3 Elektronenmikroskopische Darstellung von paroxysmal-nächtlicher-Hämoglobinurie-Erythrocyten während eines Intervalls zwischen zwei Krisen (a, $\times 8'000$; b, $\times 10'000$)

lust mit dem Urin (Hämosiderinurie, Hämoglobinurie) erklärt eine Entleerung der Eisendepots des Körpers, während andererseits die Niere mit Eisen angefüllt wird, weil hier teilweise die Zerstörung des Hämoglobins vor sich geht (CROSBY).

LETMAN fand pathologisch-anatomisch in der Milz eines PNH-Patienten Riesenzellgranulome vom Typ des BOECK'schen Sarkoids. Ähnliche Riesenzellgranulome beschreiben auch CARLING et al. bei einem Fall von Hämoglobinurie.

Das Sternalmark der PNH-Patienten erweist sich meist als hyperplastisch, in seltenen Fällen auch hypoplastisch (NUSSEY und DAWSON). Eine extramedulläre Erythropoese wurde bisher nur von WINTROBE et al. bei PNH beschrieben. Diese Veränderung war bei dem Patienten so stark, daß sie leukämische Infiltrate vortäuschte.

Der Hämolyse-Mechanismus bei PNH

Die verstärkte Hämolyse während des Schlafes, die dann zur Hämoglobinurie führt, wird auf die erhöhte Kohlensäurespannung im Blut zurückgeführt. Die Hämolyseanfälle sind deshalb nicht an den Tag-Nacht-Rhythmus, sondern an den Wach-Schlaf-Zustand gebunden (ADORF). Experimentell kann eine verstärkte Hämolyse beim PNH-Patienten auch durch Einatmen eines stark CO_2 -haltigen Gasgemisches (ARNDAL) oder durch Beeinflussung des pH-Wertes im Blut durch Verabreichung eines sauren Salzes (FUDENBERG) erreicht werden.

Das Serum von PNH-Patienten hat keinen hämolytischen Effekt auf normale Erythrocyten. Normale Erythrocyten, die PNH-Patienten übertragen wurden, haben eine normale Überlebenszeit. Andererseits haben PNH-Erythrocyten, die einem Gesunden übertragen werden, eine beträchtlich kürzere Überlebenszeit als normale Erythrocyten. Werden die PNH-Erythrocyten jedoch einem sehr jungen Kind übertragen, so haben sie eine normale Überlebenszeit. Man nimmt an, daß beim Kleinkind der für die Hämolyse notwendige Serumfaktor noch nicht voll entwickelt ist (DACIE und FIRTH, DACIE und MOLLISON). Vollblut, Serum oder Plasma-Übertragungen steigern beim PNH-Patienten die hämolytische Tendenz.

Nach PALMER und VEFLINGSTAD geht der Prozeß der Ansäuerung des Blutes teilweise in der Milz vor sich. Splenektomie hat jedoch nach Angaben der meisten Autoren keinen besonders günstigen Effekt auf PNH.

Auch die Leuko- und Thrombopenie bei PNH darf nicht einem Hypersplenismus zugeschrieben werden. Die abnorme Empfindlichkeit dieser Blutbestandteile scheint einem endogenen Defekt ähnlich der Veränderung der Erythrocyten zu entsprechen. Es scheint sich um eine gleichmäßige Störung aller drei Blutzellserien infolge permanenter Alteration der Teile des Reticulo-endothelialen Systems zu handeln, die die Proteine der Stromata der Blutzellen produzieren. DAUSSET et al. berichten über die Entdeckung von leukoagglutinierenden Eigenschaften des Serums bei idiopathischer und symptomatischer Pancytopenie und bei PNH. Nach Meinung der Autoren handelt es sich um Anti-Körper.

HELLEN und SKAUG sahen bei PNH eine Verlangsamung der Durchwanderungsgeschwindigkeit von P_{32} durch die Erythrocytenmembran. Sie stellen zur Diskussion, ob diese Tatsache den Eigenschaften der Membran oder einer Änderung des Stoffwechselprozesses innerhalb des Blutkörperchens zuzuschreiben sei. Es bestand außerdem eine Beschleunigung des Phosphatstoffwechsels innerhalb der roten Blutzelle.

Was die Entwicklung der Erkrankung anbelangt, so vertreten ETIENNE-MARTIN et al. den Standpunkt, daß die Entwicklung der Krankheit das Ergebnis eines anaphylaktischen Vorganges sei, der die Sensibilisierung eines roten Blutkörperchens, das ursprünglich normal war, durch eine im Plasma vorhandene Substanz nach sich zieht. Es könne sich dabei um eine Perversion eines Immunisierungsvorganges, z.B. in der Folge einer Infektion mit Viren oder Plasmodien handeln. Andererseits wird die Annahme einer "konstitutionellen Prädisposition" ausgesprochen (CROSBY). Nach PETERSEN ist der Defekt auf "abwegige Rezeptoren" an den Erythrocyten zurückzuführen, die sich mit einem in jedem Menschenhirn vorhandenen Normalambozeptor verbinden und bei günstigen Bedingungen unter Einwirkung von Komplement hämolysieren.

Andererseits fanden WAGLEY und HICKEY, daß bei völliger Zerstörung der hämolytischen Aktivität bei PNH das hämolytische Komplement erhalten blieb. Auch fand während der hämolytischen Reaktion keine Bindung des Komplements statt. Nach YOUNG et al. kann bei PNH die Hämolysen in vitro durch Zugabe von Glukose und Milchsäure verstärkt werden, was wahrscheinlich einem Absinken des pH-Wertes zuzuschreiben ist. Eine hämolysenhemmende Wirkung war nach Ansicht der Autoren nicht einer Inaktivierung des Komplements zuzuschreiben. Nach HARRIS et al. ähnelt der hitzelabile Faktor des hämolytischen PNH-Systems einem metallabhängigen Enzym, da seine Wirksamkeit an das Vorhandensein von Magnesium gebunden war. Er unterscheidet sich vom Komplement dadurch, daß er durch Calcium gehemmt wird. Auch CROSBY lehnt die Annahme einer Komplement-Anti-Körper-Reaktion bei PNH ab. Nach seinen Untersuchungsbefunden handelt es sich eher um eine enzym-

ähnliche Reaktion, die in Beziehung steht zum Koagulationsmechanismus des Blutes. Das Plasma-Enzym-System, das die Zerstörung der PNH-Zellen vermittelt, besteht aus hämolytischen Faktoren und deren Gegenspielern. Der wichtigste Hemmfaktor der Hämolyse wird durch Thrombin zerstört, wodurch die Hämolyse gesteigert werden kann. Hämolytische Krisen bei PNH ereignen sich, wenn die hämolytische Aktivität des Plasmas steigt. Diese ist abhängig von einem Gleichgewichtszustand zwischen zwei hämolytischen Enzymen und zwei Hemmfaktoren im Plasma. Die Plasmafaktoren sind ihrer Natur nach wahrscheinlich Eiweißkörper. Nach CROSBY ist der hitzelabile hämolytische Faktor wasserlöslich und findet sich daher bei Dialyse im löslichen Anteil des Serums. Er wird fast völlig zerstört durch Erwärmen auf 53° für zehn Minuten, ebenso durch Konzentrationen von Thrombin, die 200 Einheiten pro ml überschreiten. Der hitzestabile hämolytische Faktor ist völlig resistent gegenüber Thrombin und gegen Bebrüten bei 53° ; er ist wasserunlöslich. Für den aktiven Hämolysevorgang ist das Vorliegen beider Faktoren notwendig. Der hitzelabile Hemmfaktor ist wasserunlöslich, wird inaktiviert durch Erhitzen auf 53° für zehn Minuten, nicht aber durch Thrombin. Der hitzestabile Hemmfaktor ist wasserlöslich, wird durch 30 Minuten Bebrüten bei 53° nicht beeinträchtigt. Bebrüten bei 57° mit 100 Einheiten Thrombin pro ml für zehn Minuten zerstört seine hemmende Aktivität. Anscheinend sind die Hemmfaktoren voneinander unabhängig.

Das Ergebnis der Reaktion auf kleine Mengen von Thrombin im hämolytischen System bei PNH ist daher eine Steigerung der hämolytischen Aktivität.

Nach CROSBY und DAMESHEK bestehen Anhaltspunkte dafür, daß der hitzelabile hämolytische Faktor bei PNH, wenn er auch nicht mit dem Serum-Koagulations-Accelerator identisch ist, diesem doch in vieler Hinsicht ähnelt. Dieser hämolytische Faktor liegt im Plasma in Form einer inaktiven Vorstufe vor, die durch Thrombin aktiviert wird.

Wenn man annimmt, daß bei PNH auch die Thrombocyten abnorm empfindlich gegenüber der Aktivität der Plasmafaktoren sind, ist es nicht schwierig, die Thromboseneigung bei diesem Krankheitsbild zu verstehen. Die Schmerzanfälle auf Grund der Thrombosen beginnen häufig danach, wenn die Hämolyse der roten Blutzellen am intensivsten vor sich geht. Die Thrombosen ereignen sich fast nur auf der venösen Seite des Blutkreislaufs, wo das Blut stärker mit Kohlensäure beladen ist.

DIFFERENTIALDIAGNOSE DER HÄMOGLOBINURIEN

Die hämolytischen Anämien, bei denen die Hämolyse vorwiegend im Retikulo-endothelialen System stattfindet, zeigen eine Hämoglobinämie und folglich Hämoglobinurie fast nie. Hier läßt sich Hämosiderin in Leber und Milz, nicht dagegen in der Niere nachweisen, meist besteht ein Milztumor. Zu erwähnen sind hier unter anderem die Sichelzellanämie, die fast nur bei Negern vorkommt und erblich ist, die COOLEY'sche Mittelmeeranämie, die mit Anisocytose, Poikilocytose und Mikrocytose einhergeht, die kongenitale Kugelzellanämie, Eliptocytose sowie die Hämoglobin-C-Krankheit, bei der elektrophoretisch eine Veränderung des Hämoglobins festgestellt werden kann.

Die hämolytischen Anämien mit intravasaler Hämolyse zeigen während der akuten Anfälle Hämoglobinämie, in schweren Fällen Hämoglobinurie. Die Kälteagglutinin-Krankheit ist eine symptomatisch oder idiopathisch auftretende hämolytische Anämie, die klinisch bei Kälteeinwirkung schwere Akrocyanose aufweist und auf der Wirkung kompletter Kälteagglutinine mit breiter thermischer Amplitude beruht (DACIE).

Der Favismus zeigt sich in seiner Vollform (Favismo maggiore nach MARCOLONGO) als schwere akute hämolytische Anämie meist mit Hämoglobinurie. Die Anfälle dauern gewöhnlich fünf Tage und können letal enden. MARCOLONGO erklärt die Pathogenese dieser Erkrankung als Auto-Immunisationsvorgang, der ausgelöst wird auf dem Boden einer spezifischen Überempfindlichkeit gegen ein Antigen der Bohanart *Vicia faba*. Die Anfälle werden ausgelöst durch Genuß der Schoten, bei höchster Empfindlichkeit auch durch Inhalation. Die Erkrankung befällt nur Angehörige der Mittelmeerrassen und hat im Mittelmeerbecken eine feste, aber ungleichmäßige Verteilung. Das Zentrum liegt in Sardinien, unter den Juden werden fast ausschließlich diejenigen spanisch-westeuropäischer Abkunft ergriffen. Der Befall der Bevölkerung ist ausgesprochen familiär gebunden. Die Überempfindlichkeit zeigt sich größtenteils schon im Kindesalter. MARCOLONGO fand in den ersten drei Tagen des hämolytischen Anfalls einen sehr hohen Prozentsatz inkompletter Wärmeagglutinine, daneben in einem Teil der Fälle komplette Kälte- und vereinzelt Wärmeagglutinine.

Bei den Favismus-Patienten und deren Angehörigen kann in seltenen Fällen auch der Genuß von Erbsen eine hämolytische Krise auslösen (Pisellismus).

Hämoglobinurie tritt in schweren Fällen von Intoxikation durch chemische Substanzen auf wie z.B. Benzol, Blei, Arsenwasserstoff, Anilin usw. Oft tritt

ter im Anschluß an massive Hämoglobinurien eine Anurie mit konsekutiver Urämie durch Verstopfung der abführenden Nierenkanälchen mit Hämoglobinzylindern auf.

Bei Intoxikation mit Sulfonamiden kann die sog. Innenkörperanämie auftreten, bei der die Erythrocyten sog. Heinz'sche Innenkörperchen zeigen. Hämoglobinurie tritt hierbei nur sehr selten auf.

Hämolyse und Hämoglobinurie durch Iso-Immunkörper liegt bei Transfusionszwischenfällen bei Verwendung falscher Gruppen des Gruppensystems A B O vor. Die Iso-Immunkörper wirken nicht auf die eigenen, sondern nur auf fremde Erythrocyten.

Rh-negative Individuen können durch Transfusion mit Rh-positiven Erythrocyten und durch Schwangerschaft mit einem Rh-positiven Foetus sensibilisiert werden. Wird der so sensibilisierten Person nochmals Rh-positives Blut transfundiert, so tritt durch Anti-Körper im Empfängerserum eine Verklumpung der Spender-Erythrocyten mit entsprechender hämolytischer Reaktion ein.

Eine bekannte Erscheinung ist das Schwarzwasserfieber nach Chininbehandlung der Malaria. Es handelt sich um besonders gesteigerte hämolytische Prozesse mit Hämoglobinurie. Nach WIEGAND hat das Schwarzwasserfieber als allergische Erscheinung mit dem Malaria-Plasmodium nichts zu tun, sondern geht auf Idiosynkrasie gegen Chinin zurück.

Andererseits wird auch die Malaria bei unklaren hämolytischen Anämien als ursächlicher Faktor angenommen. Man sieht sie teilweise in der Vorgeschichte der PNH-Patienten. DAUSSET sieht darin eine Perversion und Ansprechen der Immunitätslage auf die Plasmodieninfektion.

Bei der paroxysmalen Kälte-hämoglobinurie treten Hämoglobinausscheidungen im Urin meist nach längerer Kälteexposition auf. Bei den Patienten handelt es sich teilweise um Syphilitiker, andererseits sieht man auch Patienten, die keine klinischen und virologischen Anzeichen einer Lues aufweisen. HEILMEYER und WENGLER bezeichnen den positiven Ausfall der WaR bei paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie als unspezifisch. Demgegenüber sah MILIC bei einem Patienten mit paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie einen positiven Treponema-Immobilisierungstest ohne klinische Anzeichen von Syphilis. Patienten, die gezwungen sind, ihre Arbeit im Freien und in kühler Umgebung zu verrichten, sind von dieser Krankheit besonders betroffen. Nach LOGHEM et al. können bei paroxysmaler Kälte-hämoglobinurie serologisch zwei Gruppen unterschieden werden: die Gruppe A ist charakterisiert durch ein biphasisches Hämolysin, die Gruppe B durch ein Kälteagglutinin in sehr hohem Titer. Die Autoren fanden bei einem

Patienten, daß dessen biphasisches Hämolysin mit PNH-Zellen nach der Art eines monophasischen Wärmeantikörpers reagierte. Bei Patienten, sowohl der Gruppe A wie der Gruppe B war das Komplement reduziert oder fehlte sogar. Die Autoren warnen deshalb davor, bei paroxysmaler Kältehäoglobinurie Vollbluttransfusionen durchzuführen, da durch Zuführung von Komplement eine erneute Hämolyse provoziert werden kann.

Ein sehr seltenes Krankheitsbild ist die Marschhäoglobinurie, die stets bei Patienten mit ausgesprochen starker Lendenlordose gesehen wird.

Bei Vorliegen dunklen häoglobinurie-ähnlichen Urins mit negativer Benzidin-Reaktion muß auch an die Möglichkeit einer Porphyrie, Myoglobinurie oder Alkaptonurie gedacht werden.

T H E R A P I E

Da die Ursache des Erythrocytendefektes bei PNH nicht bekannt ist, kann eine kausale Therapie nicht durchgeführt werden. Man kann also lediglich einen Ersatz der zerstörten Erythrocyten oder eine hemmende Beeinflussung des hämolytischen Vorganges zu erreichen versuchen.

Auf Grund der Tatsache, daß die Hämolysenvorgänge bei PNH sich vorwiegend im sauren Milieu abspielen, wendete man früher Alkalitherapie an (WHITBY und BRITTON). HEILMEYER konnte durch Alkalizulagen keine Besserung bei PNH erreichen.

Auf lange Sicht bewährt hat sich in erster Linie die Übertragung von roten Blutkörperchen. LETMAN bezeichnet die Transfusionstherapie für die Dauer gesehen als einzig mögliche Behandlung. HOFFMAN und POWELL berichten die Krankengeschichte eines Patienten, der fünf Jahre lang mit Transfusionen behandelt wurde, ohne daß zu dieser Zeit Reaktionen aufgetreten wären. Erst in den folgenden Monaten traten schwere Transfusionsreaktionen ein, die mit hämoglobinurischen Schüben einhergingen. Auch NELSON und BRUCE sahen häufig Transfusionsreaktionen bei Vollblutgabe, die jedoch nicht von plötzlicher oder massiver Hämoglobinurie gefolgt waren. CROSBY und DAMESHEK unterscheiden zwei Phasen in der Reaktion auf Transfusionen bei PNH: In der ersten Phase stoppt die intravasale Hämolysen und eine eventuell vorliegende Hämoglobinurie sistiert. Sie erklären diese Tatsache als eine Hemmung des hämolytischen Faktors durch die Transfusionsreaktion. Diese Hemmung hört einige Stunden später auf und die zweite Phase ist charakterisiert durch Rückkehr von Hämolysen und Hämoglobinurie, eventuell in verstärktem Ausmaß. Nach DAMESHEK und NEBER besteht bei den PNH-Patienten eine wechselnde Empfindlichkeit gegenüber Plasma. Der Autor empfiehlt die Transfusion dreifach gewaschener Erythrocyten. Er gibt an, daß es notwendig sei, die Blutkörperchen während der Perioden ungewöhnlicher Empfindlichkeit besonders sorgfältig zu waschen. Die von den Autoren beschriebene Patientin zeigte erstmals ansteigend schwere Reaktionen, nachdem sie zirka sechzig Vollbluttransfusionen erhalten hatte. Nach jeder Transfusion bestanden Rückenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Schüttelfröste und Fieber. Nach Verabreichung sedimentierter, ungewaschener roter Blutzellen, traten mildere Reaktionen ein. Durch Übertragung von dreifach gewaschenen roten Blutkörperchen, die reaktionslos vertragen wurden, konnte eine wesentliche Besserung der Hämoglobin-

und Erythrocytenwerte erreicht werden. Man erzielte jedoch auch hier keinen wesentlichen Dauererfolg in Bezug auf die hämolytische Aktivität. Die Patientin konnte jedoch auf die Dauer gesehen mit den Transfusionen gewaschener Erythrocyten in Abständen von zirka 15 Tagen auskommen. Es wurden jeweils die dreifach gewaschenen roten Blutzellen von 450 ccm Blut übertragen. Auch DACIE und FIRTH sowie DACIE und MOLLISON empfehlen die Transfusion gewaschener Erythrocyten. Sie konnten durch Transfusionsexperimente zeigen, daß normale rote Blutkörperchen eine normale Zeitspanne überleben, wenn sie einem Patienten mit PNH übertragen werden. Andererseits wiesen die Erythrocyten eines Spenders mit PNH eine verkürzte Überlebenszeit auch dann auf, wenn sie einem normalen Empfänger übertragen wurden.

Als ultimum Refugium wurde bei PNH-Patienten gelegentlich eine Splenektomie durchgeführt. Nach ADORF ist von der Milzexstirpation kein günstiger Effekt zu erwarten. LETMAN führte bei seiner Patientin eine Splenektomie durch, obwohl er auf Grund der Tatsache, daß keine hypersplenische Anämie vorlag, nicht mit einem nennenswerten Erfolg rechnen konnte. Er schloß aus der Tatsache, daß die Milzexstirpation die Leukozyten- und Thrombocytenwerte nicht besserte, daß auch hier keine splenogene Hemmung vorliegt, sondern eine gesteigerte Zerstörung auch der Leukozyten und Thrombocyten. Pathologisch-anatomisch fand LETMAN eine Milz von normaler Größe, histologisch Riesenzellgranulome. Klinisch zeigte sich vorübergehend eine geringfügige Besserung des hämolytischen Prozesses: Plasmahämoglobin und Serumbilirubin zeigten etwas niedrigere Werte als vor der Operation. LETMAN zitiert einen pathologisch-anatomisch ähnlichen Fall von CARLING et al.: Die Autoren erwähnen einen Fall von Hämoglobinurie eines nicht näher definierten Typs (es kann sich um PNH gehandelt haben), bei dem sie eine Splenektomie durchführten und in der Milz Knoten von der Größe 2 : 2 cm vorfanden, die aus großen blauen Zellen und aus Riesenzellen bestanden. ANDERSON berichtet einen Fall von MARCHIAFAVA'scher Erkrankung, bei der eine Splenektomie eine beträchtliche Besserung des Krankheitsbildes brachte. Der Autor befürwortet die Milzexstirpation als letzte Therapiemöglichkeit bei schweren Fällen, besonders bei solchen, die eine vergrößerte Milz aufweisen. PALMER und VEFLINGSTAD geben an, daß der Prozeß der Ansäuerung des Blutes teilweise in der Milz vor sich geht und erwarten aus dieser Tatsache einen günstigen Einfluß auf PNH durch die Entfernung der Milz. Die Autoren ließen bei ihrer PNH-Patientin eine Splenektomie durchführen. Das postoperative Ergebnis war gut, die massive Hämoglobinurie verschwand und der Allgemeinzustand der Patientin besserte sich beträchtlich.

ETIENNE-Martin et al. berichten den "ersten Fall eines MARCHIAFAVA-MICHELII"-schen Syndroms, der mit ACTH behandelt und geheilt wurde. Einerseits besteht hier das klassische Symptomen-Bild mit Anämie, Hämoglobinurie, Hämosiderinurie und Myalgieartigen Schmerzen in den unteren Extremitäten und Lenden, andererseits zeigte der Patient Splenomegalie und eine verminderte globuläre Resistenz. Unter ACTH-Behandlung begann die Quote der roten Blutkörperchen am 14. Tage anzusteigen, sie hat sich am 25. Tage von 2 000 000 auf 4 080 000 erhöht. Die Besserung der Anämie wird begleitet von einer Verringerung der Erythrocytenquote. Die klinischen Resultate zeigten sich bereits 7 Tage nach Behandlungsbeginn mit Wiederauftreten des Appetits, Verringerung der Häufigkeit der nächtlichen Hämoglobinurie-Schübe. 18 Tage nach Behandlungsbeginn fand man völliges Verschwinden der hämoglobinurischen Krisen, normale Urinausscheidung, subnormale Mengen von Urineisen, keine Milzvergrößerung mehr, rosige Gesichtsfarbe. Die Autoren gehen bei der Begründung dieses therapeutischen Erfolges von der Annahme aus, daß die hämolytischen Schübe das Ergebnis eines anaphylaktischen Vorganges sind, der letztlich die Sensibilisierung eines roten Blutkörperchens, das ursprünglich normal war, durch eine im Plasma vorhandene Substanz nach sich zieht. Diese immunologische Auffassung über den Mechanismus der Hämolyse wird von anderen Autoren nicht bestätigt.

Nach LETMAN sowie nach DAMESHEK et al. ist die ACTH- bzw. Cortison-Therapie vorzugsweise für die erworbene hämolytische Anämie von Nutzen, die durch einen pathologischen Anti-Körper-Mechanismus verursacht wird. KALANT und CYR berichten über wechselnde Erfolge der ACTH-Therapie bei ihren Patienten mit PNH: Sie führten die Behandlung in drei Schüben durch, die erste ACTH-Kur wurde über elf Tage durchgeführt, es wurden im gesamten 437,5 mg gegeben. Es ergab sich nur subjektive, jedoch keine objektive Besserung. Etwa fünf Wochen später wurden 410 mg ACTH über zwölf Tage in auf- und absteigender Dosierung gegeben. Nach zwei Tagen hörten die Beschwerden des Patienten (schwere generalisierte Bauchkrämpfe und Rückenschmerzen) auf und der Urin wurde hell (es hatte vorher eine fast konstante Hämoglobinurie bestanden). Hämosiderinurie und positiver Säure-Hämolyse-Test blieben bestehen. Es wurde eine Cortisontherapie angeschlossen, am fünften Tage kehrte jedoch die Hämoglobinurie zurück. Einen Monat später wurde eine erneute ACTH-Kur begonnen: 790 mg über 17 Tage brachten keine Besserung, sondern Auftreten von Gelbsucht. Zur Erklärung ihres vorübergehenden Therapieerfolges zitieren KALANT und CYR neuere Blutgerinnungsstudien von SMITH et al.: Letztere Autoren fanden, daß ACTH variable Auswirkungen auf den Titer der Blutgerinnungselemente hat. Es ergab sich unter anderem eine Erniedrigung in der Acceleration

tor-Globulin-Aktivität mit einem durchschnittlichen Absinken von 15 auf 9 Einheiten pro ccm.

NUSSEY und DAWSON berichten über einen ergebnislosen Versuch mit Cortison-Therapie bei einem PNH-Patienten. Cortison wurde über 2 1/2 Monate gegeben, es ergab sich nur eine angedeutete Verringerung des Blutzerfalles. FUDENBERG et al. konnten bei ihrer Patientin durch ACTH-Therapie eine laufende Besserung des Blutbildes mit nur geringen zeitweiligen Rückfällen erreichen. Die Anfälle von Leibschmerzen wurden seltener, es zeigte sich jedoch noch einmal Hämoglobinurie, sowie konstante Hämosiderinurie. Die Autoren schließen daraus, daß ACTH bei PNH von Nutzen sein kann für die Verhütung akuter Auswirkungen sowohl des chronischen hämolytischen Prozesses wie auch der begleitenden thrombotischen Manifestationen. HOFMAN und POWELL konnten durch ACTH-Behandlung keine Besserung der Symptome bei einem Fall von PNH erreichen. Die Patientin erhielt 380 mg ACTH über zehn Tage. Die Reticulocytenzahl, die am fünften Tage von 14 auf 9 % abgesunken war, stieg gegen Ende der ACTH-Therapie auf 10 - 11 % an. Eine klinische Besserung trat nicht ein, die BKS wurde vorübergehend gebessert.

KALANT und CYR halten die ACTH-Gabe bei dieser Erkrankung, die sowohl intravasale Hämolyse als auch Thrombose umfaßt, für nicht ungefährlich. Auch CROSBY warnt vor unüberlegter Therapie, da selbst harmlose Medikamente dem PNH-Patienten schaden können. Seiner Meinung nach hat weder ACTH noch Cortison Berechtigung in der Therapie der PNH.

In letzter Zeit ist auch die Verwendung von Antikoagulantien in der Therapie der PNH versucht worden. Nach CROSBY wird die Zerstörung der pathologischen PNH-Zellen durch ein Plasmaenzym-System vermittelt, das aus hämolytischen Faktoren und deren Gegenspielern besteht. Der wichtigste Hemmfaktor der Hämolyse wird durch Thrombin zerstört. Die Empfänglichkeit der PNH-Hemmstoffe gegenüber der Wirkung von Thrombin läßt annehmen, daß ein fehlerhafter Wirkungszyklus zwischen dem hämolytischen PNH-System und dem Blutkoagulationssystem besteht. Nach CROSBY ist Dicumarol in der Lage, diesen Zyklus zu hemmen. BRAUNSTEINER et al. führten bei einem Fall von PNH Dicumarol-Therapie durch; der Prothrombinspiegel wurde bei 30 % gehalten. Unter dieser Behandlung machte die Patientin langsam Fortschritte: Der Serumbilirubinspiegel sank von 2,0 mg% auf 0,8 mg%, die Reticulocytenwerte fielen von 20 auf 6 %, die Erythrocyten stiegen von 2,3 auf 2,9 Mill. Der Urin blieb hämoglobinfrei, enthielt weiterhin Hämosiderin. KALANT und CYR schlossen an die wenig erfolgreiche ACTH-Behandlung ihres Patienten Dicumarol-Therapie an. Fünf Tage nach Beginn der Dicumarol-Gabe war der Urin frei von Hämoglobin, und der

Patient wurde unter Dicumarol-Therapie gelassen. Unter einem konstanten Prothrombinspiegel von 10 - 30 % sah man einen raschen Abfall der Reticulocyten und einen langsamen Anstieg von Hb. und Hämatokrit.

WILLIAMS and CLAPP untersuchten die Wirkung von Alpha-Tocopherol-Phosphat, einem Antikoagulantium in vitro und in vivo. Während die Auflösung der PNH-Erythrocyten in vitro durch Alpha-Tocopherol-Phosphat gehindert wurde, konnten keine klinischen Erfolge erreicht werden.

Die therapeutische Gabe von Heparin rief nach NELSON und BRUCE bei einem PNH-Patienten schwere hämoglobinurische Anfälle hervor. Die Autoren hatten bereits experimentell in vitro gefunden, daß die Heparinkonzentration, die zur Hinderung der lytischen Wirkungen des Serums auf die eigenen Blutkörperchen des Patienten erforderlich ist, den normalerweise therapeutisch erreichbaren Bereich überschreitet. Der Patient hatte drei Tage lang täglich 60 000 Einheiten Heparin i.v. bekommen. Bereits zwei Tage nach Beginn der Behandlung begann ein schwerer hämoglobinurischer Anfall mit katastrophalem Abfall des Hb. Nach CROSBY und DAMESHEK wird die Aktivierung des hämolytischen Enzyms durch Thrombin durch verdünntes Heparin sogar noch erleichtert.

CROSBY und DAMESHEK sind der Meinung, daß möglicherweise eine bisher noch nicht entdeckte dicumarol-ähnliche Droge, die die Produktion des Serum Accelerator-Globulins und des hämolytischen Faktors verhindern würden, ein Mittel zur Behandlung der PNH-Patienten darstellen könnte. Dicumarol wird besonders zur Therapie der mit Thrombosegefahr verbundenen PNH-Fälle empfohlen.

D I S K U S S I O N

In ätiologischer Hinsicht ergibt sich für PNH, daß familiäres Vorkommen und damit Erblichkeit ausgeschlossen werden kann. Es kann sich lediglich um eine konstitutionelle Prädisposition handeln.

Der Erythrocytendefekt bei PNH könnte auch das Ergebnis eines anaphylaktischen Vorganges sein. In erster Linie wäre hier auf ein abwegiges Ansprechen der Immunitätslage auf eine vorangegangene Viren- oder Plasmodieninfektion zu denken.

Geschlecht, Rasse und Alter scheinen bei PNH keine Rolle zu spielen. Da das Symptombild auch bei ganz kleinen Kindern gesehen wird, scheint es sich nicht um eine degenerative Erkrankung zu handeln.

PNH wird oft übersehen, da jahrelang eine Anämie ohne hämoglobinurische Anfälle bestehen kann. Die Differentialdiagnose gegen perniciöse Anämie ist dadurch gegeben, daß im Sternalpunktat keine megaloblastischen Abarten, sondern normales Erythroblastenmark gefunden wird.

Die bei PNH bestehenden Leib- und Gliederschmerzen können so heftig sein, daß sie nicht einmal durch Morphiumpräparate gedämpft werden können. Es handelt sich meist um Schmerzen im gesamten Abdomen, die auch schon Anlaß zu chirurgischen Eingriffen gegeben haben. Die Schmerzen setzen oft nachts ein, am häufigsten während der hämolytischen Anfälle. Es dürfte sich um Thrombosen auf der venösen Seite des Kreislaufs handeln.

Interessant ist die Tatsache, daß die hämoglobinurischen Anfälle bei Frauen mit den Menses parallel gehen können. Es dürfte sich dabei um zeitweise Veränderungen in der Gerinnungsfähigkeit des Blutes handeln, die diese Anfälle provozieren. Nicht erklärbar ist damit allerdings die Tatsache, daß bei einer kastrierten Frau die Anfälle von Hämoglobinurie weiterhin zu den Zeiten des früheren menstruellen Zyklus auftraten.

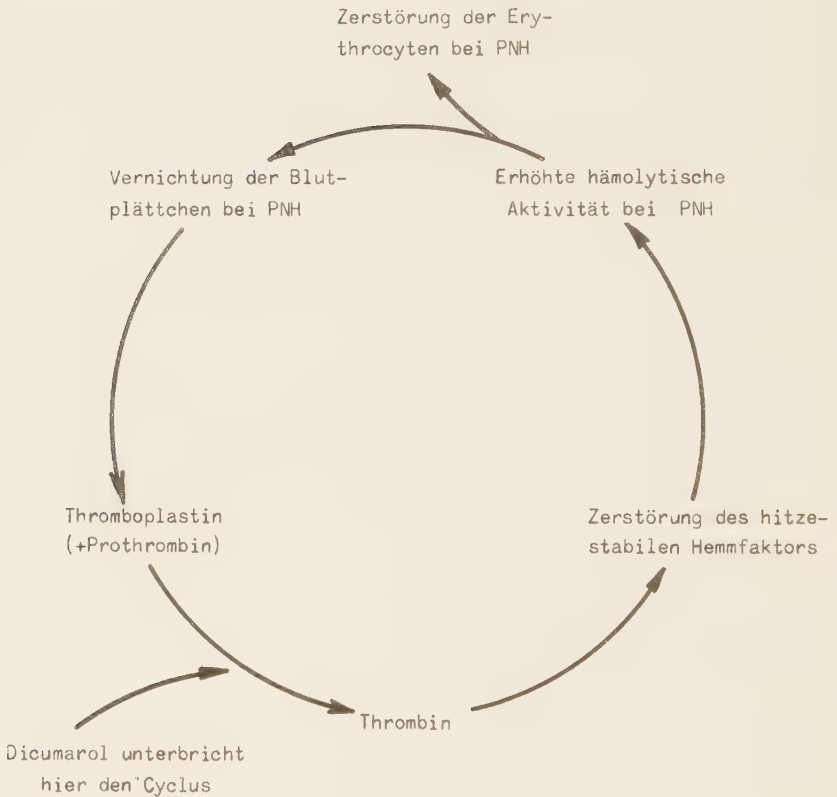
Auch Veränderungen der vegetativen Reaktionslage scheinen das hämolytische System beeinflussen zu können. Dafür sprechen die Befunde von CROSBY und BELL, MARCHIFAVA und NAZARI, NAZARI und SALAH, die Schübe von Hämoglobinämie nach heftigen Erregungen sahen. Der Verlauf der Krankheit kann sich über viele Jahre hinziehen, eine Heilung ist nicht möglich, die anfangs nur anfallsweise auftretende Hämoglobinurie kann in konstante Hämoglobinurie übergehen.

Die in vitro und in vivo durchführbaren Testmöglichkeiten zur Diagnose der PNH beruhen auf der Tatsache, daß der hämolytische Vorgang bei dieser Erkrankung durch leichte Erniedrigung des pH-Wertes begünstigt wird. So bewirkt bei dem Wärme-Resistenz-Test nach HEGGLIN und MAIER die Milchsäureproduktion die Entstehung eines günstigen Milieus für die Lyse der PNH-Erythrocyten bei optimalem pH-Wert. In vivo sieht man den entsprechenden Vorgang dadurch, daß man das Blut des Patienten durch Gaben saurer Salze in Richtung auf einen hämolytischen Schub hin beeinflussen kann, ebenso wie man durch inhalative Erhöhung der CO_2 -Konzentration im Blut eine hämolytische Krise provozieren kann.

Wichtige Hinweise auf die Natur des hämolytischen Vorganges gibt die CROSBY'sche Modifikation des HAM'schen Säure-Hämolyse-Tests, mit der gezeigt werden kann, daß das hämolytische System in vitro durch Zugabe von Thrombin eine wesentliche Förderung erfährt.

CROSBY war auf Grund umfangreicher experimenteller Forschungen in der Lage, die serologischen Vorgänge bei der PNH-Hämolyse, von denen lediglich bekannt war, daß sie auf einer Anomalität der Erythrocyten beruhen, größtenteils zu klären. Er fand, daß enge Beziehungen bestehen zwischen dem Blutkoagulationssystem und dem hämolytischen System bei PNH, und zwar auf doppelte Weise: Erstens ist der hitzestabile Hemmfaktor äußerst empfindlich gegenüber Einwirkung von Thrombin. Nur geringe Mengen von Thrombin vermögen dadurch die hämolytische Aktivität des PNH-Systems erheblich zu steigern. Bei nachweislich gesteigerter Thrombinaktivität treten bei Patienten mit PNH hämolytische Krisen auf. Diese Reaktionen sind verbunden mit einer vorübergehenden Verringerung der Menge des hitzestabilen Hemmfaktors. - Zweitens besteht eine ungewöhnliche Empfindlichkeit der Thrombocyten von PNH-Patienten gegenüber einem hämolytischen Plasmafaktor. Bei erhöhter hämolytischer Aktivität (z.B. nach Zerstörung des hitzestabilen Hemmfaktors durch Thrombin) findet also durch Überwiegen der hämolytischen Faktoren sowohl eine gesteigerte Zerstörung der Erythrocyten wie auch der Thrombocyten statt. Thrombocytenzerstörung führt wiederum zur Bildung von Thrombin.

GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES
FEHLGESTEUERTEN CYCLUS



Der "Circulus vitiosus" nach CROSBY, der das Blut-Coagulationssystem und den hämolytischen Mechanismus bei PNH verbindet. Die Thrombocyten haben bei dieser Krankheit wahrscheinlich dieselbe Läsion, die auch die kurze Lebenszeit der Erythrocyten bewirkt. Die Thrombocyten sind daher den hämolytischen PNH-Enzymen ausgesetzt. Thrombin steigert die Aktivität dieser Enzyme durch Zerstörung ihres Hemmfaktors. Auf diese Weise kann Thrombin gesteigerte Hämolyse verursachen. Dieselbe Reaktion bewirkt auch gesteigerte Zerstörung der PNH-Thrombocyten. Da verletzte Thrombocyten Thromboplastin und Thrombin produzieren, so ist dadurch ein Cyclus ins Leben gerufen, der die Beschädigung weiteren Thrombocyten und damit erneute Thrombinproduktion bewirkt.

Durch dieses Ineinandergreifen von PNH-Hämolyse und Blutkoagulation besteht ein Circulus vitiosus, der eventuell durch Antikoagulantien unterbrochen werden könnte. Leider ist es nicht immer möglich, in vivo beim PNH-Patienten gerade den für die günstige Beeinflussung des Hämolysevorganges notwendigen Antikoagulantien Spiegel zu erreichen.

Nach CROSBY und DAMESHEK besteht eine große Ähnlichkeit zwischen dem hitze-labilen hämolytischen Faktor bei PNH und dem von DE VRIES et al. beschriebenen Serum-Koagulations-Accelerator, wenn auch die Identität der beiden Faktoren nicht nachgewiesen werden kann.

Beim hämolytischen PNH-System ist die Menge des freigesetzten Hämoglobins direkt proportional der Zahl der vorliegenden Erythrocyten. Andererseits wird nach den Angaben von CROSBY und DAMESHEK der hämolytische Faktor bei der Lyse der Zellen nicht verbraucht, er scheint also nach Art und Weise eines Enzyms oder Katalysators zu wirken.

Die Möglichkeit einer Antigen-Antikörper-Reaktion wurde bereits durch die Tatsache ausgeschlossen, daß das Vorliegen von Komplement bei der Reaktion nicht erforderlich ist und der bestehende Komplement-Titer sich nicht verändert.

Die Tatsache eines Erythrocytendefekts bei PNH wurde bereits frühzeitig erkannt. Es konnte jedoch lediglich eine leichte Makrocytose als morphologisches Substrat gesehen werden. Die elektronenmikroskopisch feststellbaren Erythrocytenveränderungen, die neuerdings von MATTHES et al., CECCHI und CONESTABILE und BRAUNSTEINER et al. gefunden werden konnten, sind ein weiterer pathologisch anatomischer Beleg für die Erythrocytenanomalität. Weiterhin wurden von HELLEM und SKAUG Stoffwechselveränderungen innerhalb des Blutkörperchens gefunden.

Ähnliche Befunde bei den Leukocyten und Thrombocyten der PNH-Patienten stehen bisher aus. Es ist anzunehmen, daß sie von demselben hämolytischen System wie die Erythrocyten aufgelöst werden und daß der zugrundeliegende Defekt auch hier bei den Blutkörperchen selbst zu suchen ist.

In klinischer Hinsicht wird trotz der Thrombocytopenie bei PNH keine hämorrhagische Manifestation beobachtet. Infolge des gesteigerten Thrombocytenzerfalles treten Thrombosen häufig in den peripheren Venen der Arme und Beine auf, und auch die Schmerzen im Abdomen und die Kopfschmerzen bei den Patienten werden auf kleinere Thrombosen zurückgeführt (LANNIKING). Embolien sind ungewöhnlich.

Die Leukopenie bei PNH dürfte die Ursache einer gesteigerten Anfälligkeit gegenüber Infektionskrankheiten sein. Während heftiger hämolytischer Krisen treten Infektionen verschiedenster Art besonders häufig auf.

Pathologisch-anatomisch beweist die Tatsache, daß eine Hämosiderose nur in den Nieren gefunden wird, die intravasale Lokalisation des hämolytischen Vorganges. Die Nierenschädigung drückt sich klinisch in einer Proteinämie aus, die während hämolytischer Krisen in verstärktem Maße beobachtet wird.

Die Organe des Reticulo-endothelialen Systems (Leber und Milz) werden frei von Hämosiderinablagerungen gefunden, die Eisendepots des Körpers sind verringert.

Infolge der stark erhöhten Eisenausscheidung bei den PNH-Patienten ist anzunehmen, daß im Verdauungstrakt eine verstärkte Eisenresorption stattfindet.

Die Therapie kann nur eine symptomatische sein, da die Ursache des Defektes der morphologischen Blutbestandteile nicht bekannt ist. Die Übertragung gewaschener roter Blutkörperchen kann eine Besserung der Anämie stets nur für einen kurzen Zeitraum bewirken.

Die wechselnden Erfolge der Nebennierenrindenhormon-Behandlung dürften wohl auch auf Einflüsse auf das Blutkoagulationssystem zurückzuführen sein, da es sich bei PNH ja nicht um eine allergische Reaktion handelt. Die Behandlung mit Antikoagulantien dürfte wohl grundsätzlich am erfolgversprechendsten sein, ist jedoch praktisch als Dauertherapie wegen der schwierigen Regulierbarkeit des Thrombinspiegels schwer durchführbar.

ZUSAMMENFASSUNG

Bei der sog. paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie handelt es sich um eine hämolytische Anämie mit intravasaler Hämolyse, Erhöhung des Hämoglobinspiegels im Blut, anfallsweiser Hämoglobinurie und chronischer Hämosiderinurie. Ein weiteres klinisches Symptom sind Schmerzen im Abdomen, den Schultern und den Extremitäten, die auf Venenthrombosen beruhen. Alter, Geschlecht und Rasse sowie Beruf spielen für den Befall mit PNH keine Rolle, die Erkrankung ist nicht erblich.

Pathologisch-physiologisch handelt es sich um eine Anomalie der morphologischen Bestandteile des Blutes (Erythrocyten, Leukocyten, Thrombocyten). Serologisch gründen sich die Hämolysevorgänge auf ein normalerweise im Blut vorliegendes hämolytisches System von enzymähnlicher Natur, das Verbindungen zum Blutkoagulationssystem zeigt.

Die Hämolysevorgänge im Blut werden begünstigt durch leicht erniedrigten pH-Wert und finden deshalb vorwiegend während des Schlafes infolge der erhöhten CO_2 -Spannung statt.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Adorf, A.: Über einen Fall von chronischer hämolytischer Anämie mit nächtlicher Hämoglobinurie vom Typ Marchiafava-Micheli.
Ärztl. Wschr. 10, 617, 1955
- Anderson, Bo.: A splenectomized case of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (The Marchiafava-Nazari-Micheli-Syndrome)
Stockholm, Act. Med. Sc. 143, 197, 1952
- Arndal, P.: Et tilfaelde af kronisk haemolytisk anaemie med natlig paroxysmatisk haemoglobinuri.
Ugesk. F. Laeger 102, 115, 1940
- Braunsteiner, H.E., Giesinger and F. Pakesch: Confirmation of structural abnormality in the stroma of erythrocytes from paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) after hemolysis in distilled water.
Blood: 1, Nr. 8, 753, 1956
- Buell, A. and Mettier, S.R.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with hemolytic anemia. Marchiafava-Micheli-Syndrome.
J. Lab. & Clin. Med. 26, 1439, 1941
- Carling, E.R., Carlill and Pulvertoft, R.J.: Splenectomy in Gaucher's disease with hemoglobinuria.
Proc. Roy. Soc. Med. 26, 361, 1933
- Cecchi, E. u. Conestabile, E.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria
Electron-microscopic study of red blood-cells.
Lancet. 6993, 466, 1957
- Chapin, W.B.: A case of haematuria in the male, resembling in its periodical recurrence the menstrual epoch.
New York Med. J. 49, 378, 1889
- Crosby, W.H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; a specific test for the disease, based on the ability of thrombin to activate the hemolytic factor.
Blood 5, 843, 1950

- Crosby, W.H.: Historical review: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A disease description by Paul Strübing in 1882 and a bibliography of disease.
Blood 6, 276, 1951
- Crosby, W.H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Plasma factors of the hemolytic Systems.
Blood 8, 444, 1953
- Crosby, W.H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Relation of the clinical manifestations to underlying pathogenetic mechanisms.
Blood 8, 769, 1953
- Crosby, W.H. u. Bell, J.C.: Hemoglobinuria nocturne paroxystique. Etudes expérimentales sur le rôle du dioxyde de carbone dans le mécanisme de l'hémolyse. Relation d'un cas compliqué d'épisodes de fausse hémoglobinurie "à frigore".
Rev. d'hémat. 6, 299, 1951
- Crosby, W.H. u. Dameshek, W.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. The mechanism of hemolysis and its relation to the coagulation system.
Blood 5, 822, 1950
- Dacie, J.V. u. Firth, D.: Blood, transfusion in nocturnal hemoglobinuria. Brit. Med. J. 1, 626, 1943
- Dacie, J.V. u. Giplir, A.: Refractory anemia (Fanconi type) its incidence in three members of one family, with one case in relationship to chronic hemolytic anemia with nocturnal hemoglobinuria.
Arch. Dis. Childhood 19, 155, 1944
- Dacie, J.V. u. Mollison, P.L.: Survival of transfused erythrocytes from a donor with nocturnal hemoglobinuria.
Lancet 1, 396, 1949
- Dacie, J.V.: Transfusion of saline-washed red cells in nocturnal hemoglobinuria (Marchifava-Micheli-disease).
Chir. Sc. 7, 65, 1949

- Dacie, J.V.: Diagnosis and mechanism of hemolysis in chronic hemolytic anemia with nocturnal hemoglobinuria.
Blood 4, 1183, 1949
- Dacie, J.V.: The hemolytic anaemias.
Churchill, London 1954
- Dameshek, W. u. Neber, J.: Transfusion Reaktion to plasma constituent of whole blood. Their pathogeneses and treatment by washed. Red blood cell transfusions.
Blood 5, 129, 1950
- Dameshek, W. u. Rosenthal, M.D. u. Schwarz, L.J.: The treatment of acquired hemolytic anaemia with adrenocorticotrophic hormone (ACTH).
New-England, J. Med. 244, 177, 1951
- Dausset, J. u. Nenna, A. u. Brecy, J.: Leukoagglutinins. V Leuko agglutinins in chronic idiopathic or symptomatic pancytopenia and in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Blood 9, 696, 1956
- De Vries, A., Alexander, B. u. R. Goldstein: A factor in serum which accelerates the conversion of prothrombin. I. Its determination and some physiologic properties.
Blood 4, 247, 1949
- Douglas, P. u. Eaton, J.C.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Lancet 1, 946, 1955
- Enneking, J.: Eine neue Form intermittierender Hämoglobinurie.
Klin. Wschr. 1928, 2045
- Etienne-Martin, M.M.P., Clot, M., Klepping, J., Proubat, M. u. Klepping, Cl.: Premier cas desyndrome du Marchiafava-Micheli traité et guéri par l'ACTH.
Bull. Soc. Med. des Hospitaux de Paris 70, 371, 1954
- Fisher, J.A.: The cryptogenic acquired haemolytic anaemias.
Quart. J. Med. 16, 245, 1947
- Fudenberg, J., Palmer, W.L. u. Kirsner, J.B.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Report of a case with rare hemoglobinuria treated with corticotropin.
Am. J. Med. Sc. 227, 32, 1954

- Ham, T.H.: Chronic hemolytic anemia with Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Study of the mechanism of hemolysis in relation to the acid base equilibrium.
New England J. Med. 217, 915, 1937
- Hamburger, L.P. u. Bernstein, A.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Am. J. M. Sc. 192, 301, 1936
- Harris, J.W., Jordan, W.S., Pillemer, L. u. Deforges, J.F.: The enzymatic nature of the factor in normal serum which hemolyzes the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
J. Clin. Investigation 30, 646, 1951
- Hegglin, R.: Die Hämoglobinurien.
Schweiz. Med. Jahrbuch 1944, Basel, Benno Schwabe u. Co.
- Hegglin, R. u. Maier, C.: The "heat resistance" of erythrocytes: a specific test for the recognition of Marchiafava's anaemia.
Am. J. Med. Sc. 207, 624, 1944
- Heilmayer, L. u. Wengler, F.: Über zwei Fälle von Marchiafava-Anämie. Nächtliche Hämoglobinurie von Marchiafava-Typ.
Med. Welt 610, 1946
- Hellem, A. u. Skaug, D.E.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria II. Permeability and phosphates turnover in the red blood cells.
Scand. J. Clin. Labor Invest. 7, 121, 1935
- Hickey, M.D. u. Malley, C.K.: Chronic hemolytic anaemia with hemoglobinuria.
Quart. J. Med. 17, 1, 1948
- Hijmans van den Berg, A.A.: Jetere hémolytique avec crisis hémoglobino-urique - Fragilite globulaire.
Rev. de med. 31, 63, 1911
- Hitzenberger: Nächtliche Hämoglobinurie.
Wien. med. Wschr. 81, 1189, 1931
- Hoffman, J.B. u. Powell, V.E.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Treated with ACTH without Benefit.
Blood 7, 1038, 1951

- Hollmann, C.: Chemische Untersuchungen 23, 1955
- Kalant, N. u. Cyr, D.P.: Treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with ACTH
Blood 7, 607, 1951
- Letman, H.: Passible paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with pronounced pancytopenia, reticulocytopenia and without hemoglobinuria simulating aplastic anemia.
Blood 7, 842, 1951
- van Loghem, J.J., Mendes, De Eeon, D.E., Frenkel-Tieth, H. u. van der Hart, M.: Two different serologic mechanisms of paroxysmal cold hemoglobinuria, illustrated by three casis.
Blood 7, 1196, 1951
- Mc Ilvanie, S.K. u. Beard Mario u. F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
Blood 6, 936, 1951
- Maier, C.: Haemolyse und haemolytische Krankheit.
Bern 1950
- Marchiafava, E.: Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua. Policlinico (sez. med.) 38, 105, 1931
- Marchifava, E. u. Nazari, E.: Nuovo contributo allo studio degli itteri cronici emolitici.
Policlinico (sez. med.) 18, 241, 1911
- Marcolongo, J.: Anemie emolitiche aquiste da auto-immunizzazione. Recentiprogredi in Medicina. Roma 1953
- Marks, J.: The Marchifava-Micheli-Syndrome. (Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria)
Quart. J. Med. 18, 105, 1949
- Matthes, M., Schubotho, H. u. Lindemann, B.: Klinische und experimentelle Studien zur chronischen hämolytischen Anämie mit nächtlicher Hämoglobinurie (Typ Marchiafava-Micheli)
Acta Haem. 5, 193, 1953
- Micheli, F.: Anemia (splenomegylia) emolitica con emoglobinuria - emosiderinuria tipo Marchiafava.
Haematologia 12, 101, 1931

- Manari, P.F. u. Leonardi, P.: Beobachtungen an roten Blutzellen im Elektronen-Mikroskop bei Marchifava-Micheli'scher Krankheit.
Acta med. Pataverio, 15, 397, 1955
- Nazari, A.: Un terzo caso di anemia cronica con emosiderinuria perpetua (tipo Marchifava)
Bull. roy. Acad. med. Roma 57, 90, 1931
- Nelson, M.C. u. J.H. Bruce: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria with the development of aplastic anemia.
Blood 8, 664, 1953
- Nussey, A.M., Dowson, D.W.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Case study, including evidence of affection of the marrow in the disease.
Blood 11 u. 8, 757, 1956
- Palmer, H. u. Veflingstad: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. I. clinical features and investigations on the hemolytic tendency.
Scand. J. Clin. Labor. Invest. 7, 115, 1955
- Petersen, A.: Beitrag zur chronischen hämolytischen Anämie.
Dt. Arch. Klin. Med. 196, 486, 1949
- Peterson, E.T. u. Walford, R.L.: Serologic properties of a cold hemolysin and an acid hemoglysin in a case of syphilitic paroxysmal cold hemoglobinuria.
Blood 7, 1109, 1952
- Pierce, P.P. u. Aldrich, C.A.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (Marchifava-Micheli syndrome) Report of a case with marked thrombocytopenia in a five-year-old child.
J. Pediat. 22, 30, 1943
- Rosenthal, E.: Über eine neue Form von paroxysmaler Hämoglobinurie.
Zeitschr. f. Klin. Med. 119, 449, 1932
- Salah, M. u. Ghanem, M.D.: Nocturnal hemoglobinuria (Marchifava-Micheli syndrome). Report of two cases.
J. Roy. Egyptian. M.A. 32, 548, 1949

- Smith, R.W., Margulis, R.R.,
Brennan, M.J. u. Monto, R.W.:
The influence of ACTH on certain factors
of blood coagulation.
Science 112, 295, 1950
- Wagley, P.F. u. Hickey, M.D.:
Susceptibility of red cells and serum fac-
tor in the mechanism of hemolysis in
paroxysmal nocturnal hemoglobinuria.
J. Clin. Investigation 27, 559, 1948
- Whitby, L.E.H. u.
Britton, C.J.C.:
Disorders of the blood; Diagnosis, pathology,
treatment, technique, ed. 6, Philadelphia,
Blakiston, 1950, p. 756
- Wigand, R.:
Therapie der Infektionen des Menschen durch
Würmer in Mitteleuropa.
3. Aufl. (Hirtzel 1953)
- Williams, M.J. u. Clapp, M.P.:
Action of alpha-Tocopherol-Phosphate on
hemolysis in paroxysmal nocturnal
hemoglobinuria.
Blood 8, 33, 1953
- Wintrobe, M.M., Cartwright, G.E., Effekt of corticotrophin and cortisone on
Palmer, J.G., Kuhns, W.J. u. the blood in various disorders in man.
Samuels, L.T.: Arch. Int. Med. 88, 310, 1951
- Yonny, L.E., Izzo, M.J.,
Altmann, K.I. and
Swisher, S.N.:
Studies on spontaneous in vitro autohemolysis
in hemolytic disorders.
Blood 11, Nr. 11, 977, 1956

Zum Abschluß möchte ich Herrn Professor
Dr. med. W. S e i t z für die Überlassung
der Dissertationsarbeit und für die Bemühungen,
vor allem aber für die wertvollen Hinweise,
meinen aufrichtigen Dank aussprechen.

Zu besonderem Dank bin ich Herrn Dr. K. B o g -
n e r für seine aufopfernden Hilfeleistungen
bei der Ausarbeitung meiner Arbeit verpflichtet.

L e b e n s l a u f

Am 26. August 1931 wurde ich als Sohn des Spenglermeisters und Installateurs Henry L e v i n e und seiner Ehefrau Nora, geb. Melnikov in Bronx - New York geboren.

Nach zwölfjährigem Schulbesuch in New York kam ich auf die Fordham-Universität, New York, wo ich das Studium der Pharmazie begann und dort 1953 das Examen für Pharmazie ablegte. Im gleichen Jahre kam ich nach Deutschland und immatrikulierte mich an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität in München. Das Physikum legte ich 1955 mit Erfolg ab.

Das Thema für die vorliegende Dissertation erhielt ich aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München.

Direktor: Professor Dr. med. W. Seitz.

Das medizinische Staatsexamen beabsichtige ich im Herbst 1958 an der Ludwig-Maximilians-Universität zu München abzulegen.

